



TITLE:

# 家族性両側性褐色細胞腫の1例

AUTHOR(S):

近藤, 徳也; 岡島, 英五郎; 井本, 卓; 本宮, 善恢; 松島, 進; 林, 威三雄

---

CITATION:

近藤, 徳也 ...[et al]. 家族性両側性褐色細胞腫の1例. 泌尿器科紀要 1974, 20(6): 359-365

ISSUE DATE:

1974-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121677>

RIGHT:

## 家族性両側性褐色細胞腫の1例

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：石川昌義教授）

近 藤 徳 也, 岡 島 英 五 郎

井 本 卓, 本 宮 善 恢

松 島 進, 林 威 三 雄

FAMILIAL BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMA: REPORT OF  
A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURETokuya KONDO, Eigoro OKAJIMA, Takashi IMOTO, Yoshihiro MOTOMIYA,  
Susumu MATSUSHIMA and Isao HAYASHI*From the Department of Urology, Nara Medical University  
(Director: Prof. M. Ishikawa, M. D.)*

The sixth kindred of familial pheochromocytoma in Japan, consisting of a younger brother and an elder brother, was reported. The elder brother was operated for a pheochromocytoma, arising from the left adrenal gland, at his age 39 at another hospital. Bilateral pheochromocytoma, arising from the bilateral adrenal glands, were found in the younger brother at the age of 34 in our clinic, and bilateral adrenalectomy was performed. Analysis of the 44 reported kindred (138 cases) in the world literature revealed that the mean age of male cases was 31 years and that of female was 29 years, that familial pheochromocytoma occurred especially in the bilateral adrenal glands with high incidence (56.7%), and that associated diseases of familial pheochromocytoma, such as medullary thyroid carcinoma (27.5%) or neurocutaneous syndrome (5.8%), were found relatively frequent.

## は じ め に

褐色細胞腫は最近の診断法の進歩により、その治験報告例が多数みられるようになった。症例の増加とともに甲状腺腫瘍や神経線維腫症などの合併例が多く発見されるようになり、また1943年のHyman<sup>1)</sup>の報告以来家族発生例が43家系報告されていて、このうち本邦においても家族発生例が7家系15例にみられている。

さらに1960年にCarman<sup>2)</sup>によって本症の遺伝形式に関して常染色体単因子の優性遺伝であることが明らかにされて以来、病因論的に本症の遺伝的背景が注目されてきている。

今回われわれは副腎原発性両側性褐色細胞腫の症例で家族歴の検討により同胞の1人に褐色細胞腫が確認されており、家族性褐色細胞腫であることが明らかになった1例を経験したので若干の文献的考察を加えて

## 報告する。

## 症 例

患 者：萩○悦○，34歳，男。

家族歴：患者の家系はFig.1に示すごとくである。父は52歳のとき胃癌で死亡。母は健在，患者は同胞6人中第4子で第1子の兄は1969年9月ごろより頭痛，嘔吐，歩行困難をきたすようになり京都市立病院入院，諸検査の結果小脳腫瘍の疑いのもとに同年11月開頭術施行，レ線学的にhemangiomaの所見であったが手術的に腫瘍を証明しえず，組織学的にも異常はなかった。次いで高血圧などの臨床症状やRegitine testが陽性，またPRPにて左腎上部に腫瘤陰影を認め褐色細胞腫の診断にて1970年2月10日腫瘍摘出術が施行され，左副腎原発の褐色細胞腫と判明し組織学的にも証明された。術後は血圧低下をみたが全身状態

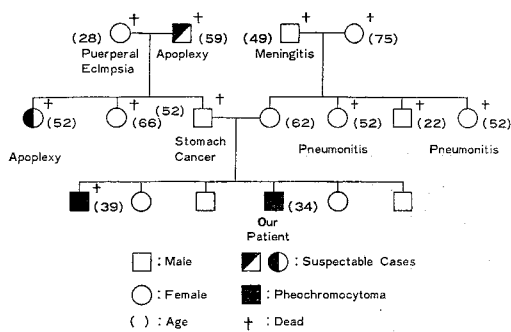


Fig. 1. Familial history.

の改善がみられず、臍気胸を併発し術後162日目に死亡している。他の同胞は健在で高血圧はないが、本家系は父方に素因のあることが疑われる。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：数年来頭痛、動悸、発汗がしばしばおこり、

また高血圧を指摘されていたが、1971年6月20日夜激しい頭痛、嘔気とともに左上下肢の運動麻痺がおこり近医を受診するも改善せず本学第2内科に紹介され入院した。くも膜下出血の診断のもとに諸種の降圧剤による治療を受け頭痛は軽快したが、症状の改善はみられず、臨床症状、尿中 VMA 高値などの所見から褐色細胞腫が疑われて当科に紹介された。PRP にて両側副腎腫瘍を確認、1971年10月13日当科へ転科入院した。

入院時所見：体格は中等度、栄養やや不良、皮膚は蒼白で湿潤、発汗を認めるも色素沈着などの異常所見はなかった。血圧は 186/132 mmHg、脈拍は 52/min で整、頸部リンパ節の腫脹はなく、甲状腺の肥大も認められなかった。胸部理学的所見には異常なく、腹部は平坦弾性軟で触診では異常所見を認めず、神経学的検査では左上下肢の麻痺、知覚障害および患側の膝蓋腱反射の減弱を認めた。

Table 1. Laboratory reports.

		Before operation	After operation
Urine			
Protein		(-)	(-)
Sugar		(-)	(-)
Blood			
RBC	( $\times 10^4$ )	386	419
Hb	(g/dl)	8.6	12.5
Ht	(%)	29	26
WBC		6900	7800
ESR	(mm in 60 min)	30	17
Fasting Blood Sugar	(mg/dl)	90	100
Blood Chemistry			
Total Protein		8.0	6.2
A/G		0.9	1.5
BUN	(mg/dl)	18	23
Na	(mEq/l)	139	138
K	(mEq/l)	4.1	3.2
Cl	(mEq/l)	98	101
Ca	(mg/dl)	12	9.8
P	(mg/dl)	3.4	2.2
Liver Function Test			
Icteric Index		4	4
Al-P		5.7	4.2
GOT		14	36
GPT		21	25
LDH		225	310
PSP	(% in 120 min)	70	
BMR	(%)	-7	
Regitine Test		(+)	

Table 2. Catecholamine and their metabolites.

	Urinary level ( $\mu\text{g/day}$ )		Tissue level
	Before operation	After operation	( $\mu\text{g/g}$ ) (right tumor)
Dopa	249	1,024	9.15
Dopamine	419	—	—
Noradrenalin	1,096	44	2,950
Adrenalin	n.d.	8.8	n.d.
HVA	3,470	20,000	—
Total MN	12,150	—	—
VMA	19,310	—	—

入院後の経過 および 検査成績：血圧は 140/90 mmHg から 204/120 mmHg, 脈拍も 60/min から 98 min の間を動揺し, その変動が著明であった。当科入院後は一時昇圧発作が激しく半昏睡に陥ったこともあったが, 以後自覚症状も軽度となり一般状態は比較的良好であった。

おもな検査成績は Table 1 に示すごとくで, 尿蛋白・尿糖ともに陰性, 末梢血では軽度の貧血を認め血沈はやや亢進, 血糖は空腹時 90 mg/dl で正常, 血清蛋白, 肝機能, 血清電解質にも異常を認めず, PSP 120 min 値は70%で正常, BMR も -7%と正常域, 甲状腺シンチグラムにても異常所見は認められなかった。一方 Regitine test 陽性, 尿中 catecholamine は Table 2 に示すごとく noradrenaline 1,096  $\mu\text{g/day}$ , VMA 19,310  $\mu\text{g/day}$  と高値を示した。ECG および胸部レ線学的所見は左心室肥大を示し, 眼底は K-W 3 度であった。血圧は当科へ入院後も動揺が激しく不安定であったが, 術前 1 週間前から phenoxybenzamine 30 mg/day を経口投与したところ 130/70 mmHg 前後に下降, 脈拍も 70/min に安定し, 自覚症状も軽減した。PRP では左右腎上部にそれぞれ小鶏卵大の腫瘤陰影が認められ, 右陰影には石灰化像が認められた (Fig. 2)。

以上の検査所見から両側性褐色細胞腫の診断のもとに腫瘍摘出術を施行した。

手術所見：全身麻酔のもとに上腹部横切開にて経腹腔的に後腹膜腔に達した。右副腎部にはレ線像よりも大きな鶏卵大の腫瘍が認められ, この腫瘍は下大静脈と癒着し剝離がかなり困難で出血も多くみたがぶじ摘出した。左側腫瘍は左腎上極に重なるように位置し, 周囲との癒着も少なく, 摘出は容易であった。なお術中血圧変動は Fig. 3 に示すごとく右側腫瘍の摘出ではまったく影響はなかったが, 左側腫瘍の摘出直後軽度の低下が認められた。最後に腹部大動脈周囲をじゅ

うぶん検索し, 腫瘍の残存のないことを確認して手術を終了した。術中出血は, 4,290 ml, 術中輸血は3,000 ml, 輸液は 6,000 ml で術後血圧は 150/80 mmHg, 脈拍数 80/min であった。

摘出標本：摘出腫瘍の重量は, 右側は52 g, 左側は46 g で, その断面は左右ともに同じような所見を示し灰白色髄様で, 部分的に壊死ならびに出血巣を認め, また一部囊腫化した部分もみられた (Fig. 4, 5)。腫瘍の組織学的所見は両側ともまったく同じ細胞型の腫瘍で核の大小不同および異型性がかなりみられ chrome 親和性の細胞が認められた (Fig. 6)。

術後経過：術後経過は順調で, 術後 noradrenaline 投与は24時間で中止し, steroid 補充療法は, 術後2日目までは hydrocortisone を静脈内投与でおこない術後3日目からは経口投与にしたが投与量はしだいに減量して術後60日目以降は1日 20 mg 投与による補充療法をおこなったが血圧は 130/70 mmHg, 脈拍数は 62/min と安定した。また自覚症状は左上下肢の運動麻痺を残してすべて消失し片麻痺のリハビリテーションのため転医退院した。術後の検査成績は Table 1 および Table 2 に示すごとくで, 尿中 catechol-

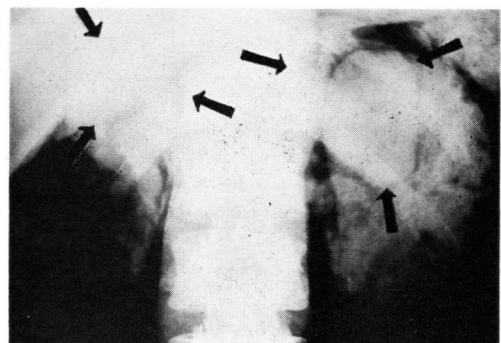


Fig. 2. PRP 像：左右腎上部に小鶏卵大の腫瘤陰影を認める (矢印)。

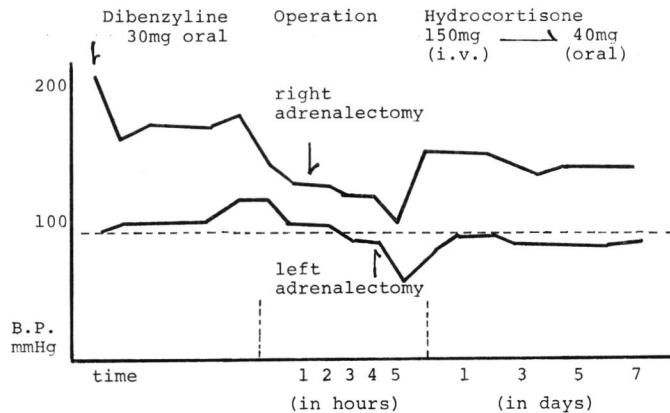


Fig. 3. Variation of blood pressure.

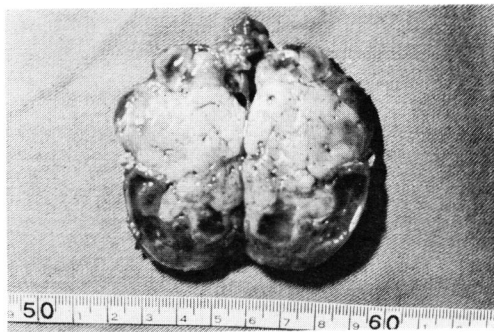


Fig. 4. 右側腫瘍重量52 g, 断面は灰白色髄様で, 部分的に壊死ならびに出血巣をみとめ, また一部囊腫化している.

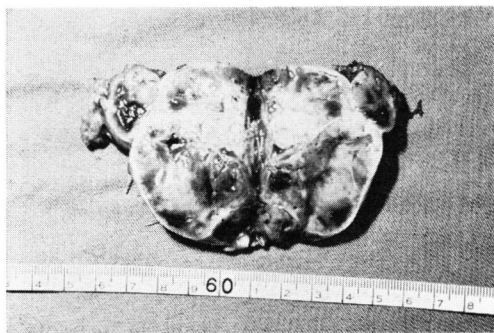
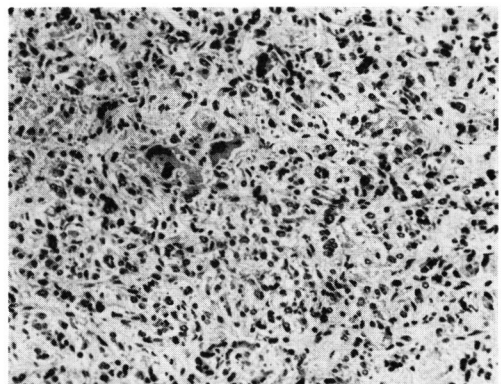


Fig. 5. 左側腫瘍46 g, 右側腫瘍と同じ所見である.

Fig. 6. 腫瘍の組織学的所見  
Chrome 親和性の細胞よりなり, 核の大小不同と異型性がみられる.

## 考 察

家族性褐色細胞腫は1943年の Hyman ら<sup>1)</sup>の最初の報告以来かなりの報告がみられるようになったが, まだその数は少なく, われわれが文献上集録しえた症例は自験例を含めて44家系, 138例にすぎない. このうち本邦における報告は1969年の三浦ら<sup>2)</sup>の1家系2症例の報告が最初であり, その後の報告としては自験例を含めて7家系15例がみられるのみで, われわれの症例は1972年5月20日, 第59回日本泌尿器科学会関西地方会において報告したものであり, 伊藤ら<sup>3)</sup>の症例は1973年10月, 第32回日本癌学会総会において報告されたものである. その症例は第7番目の家系で, われわれの症例は本邦第6番目の家系に当ることになる (Table 3).

褐色細胞腫の遺伝性について Greenberg ら<sup>4)</sup>は chrome 親和性組織細胞と神経細胞が発生学的に関連性があり, chrome 親和性組織の腫瘍に神経線維腫の

amine は noradrenaline が  $44 \mu\text{g}/\text{day}$  と正常値に回復した. また組織中の catecholamine の定量は右側腫瘍のみについて測定したが, noradrenaline が  $2,950 \mu\text{g}/\text{g}$  と著しく高く, 本患者の高血圧が持続型であったのに一致した結果であった. なお転院後の経過は術後146日目に血清肝炎に罹患したが4カ月ほどで軽快し, 現在経過良好にて転医先の病院でリハビリテーションを受けつつ経過観察中である.

Table 3. Reports on familial pheochromocytoma in Japan.

Reporters	Cases	Age	Sex	Site of Adrenal Tumor	Complications	Results
1. Miura Y. et al. (1969)	elder sister	37	F	Both	modullary ca. of thyroid	autopsy
	younger sister	30	F	Both	Thyroma	good
2. Funyu T. (1970)	elder sister et al.	17	F	Both	unknown	good
	younger brother	15	M	Both	unknown	good
3. Sato T. et al. (1971)	elder sister	44	F	Both	medullary ca. of thyroid	good
	younger sister	25	F	Both	medullary ca. of thyroid	good
4. Ando M. et al. (1971)	elder sister	31	F	Left	unknown	unknown
	younger sister	24	F	Both	unknown	unknown
5. Nishio I. et al. (1972)	elder brother	29	M	Both	unknown	dead
	younger sister	29	F	Both	—	good
6. Our cases (1972)	elder brother	39	M	Left	unknown	dead
	younger brother	34	M	Both	—	good
7. Ito T. et al. (1973)	son	27	M	Right	—	good
	mother	50	F	Right	—	good
	aunt	53	F	Right	—	good

合併頻度が高く、また神経線維腫症が優性遺伝を示すことや、散発例は新たな突然変異によって発生するとされていることなどから褐色細胞腫の遺伝性を推論した。1960年 Carman ら<sup>8)</sup> は自験例を含めた家族性褐色細胞腫の10家系、25例について検討し、これらの症例が Neel ら<sup>10)</sup> の常染色体優性遺伝の診断規準の範疇にはいることを明らかにした。さらに1960年 Cushman<sup>11)</sup> によって家族性褐色細胞腫の12家系の患者の子ども19人のうち10人、52%に本症が発生していることや、褐色細胞腫の報告例のうち散発例が380例であるのに対して家族発生例が33例と家族発生例の比が高いことなどから本症の遺伝性が再確認されている。

家族性褐色細胞腫の遺伝の深達度についてみると、1世代にのみ発生しているのは18家系、40.9%、2世代にわたっているのは17家系、38.6%、3世代は2家系であり<sup>12,13)</sup>、4世代にわたって確認された報告はないが推定例では5世代25例にものぼる報告もある。本邦の7家系についてみると2世代にわたって発生しているのは伊藤ら<sup>7)</sup> の1家系のみで、そのほかの6家系は1世代すなわち同胞のみに本症の発生がみられているにすぎない。しかし異なる世代での本症の発現には数十年もの経過を必要とし、西尾ら<sup>9)</sup> ものべているごとく家族性発生例の家系について長期にわたって詳細に検討すれば4世代以上にわたって本症の出現する可能性もあり、その深達度はかなり強いものと考える。

本症の1家系における発生頻度では、Keiser ら<sup>15)</sup>

の1家系256人のうち約4分の1の100人を調査して確認された2世代、11例が最も多く、ついで Steiner ら<sup>14)</sup> の3世代、10例である。また同胞における発生頻度の最も高いのは Huang ら<sup>16)</sup> の7人中6人である。

家族性褐色細胞腫の臨床像についてみるとその症状は catecholamine の分泌過剰による症状であって散発例の場合と同じような症状を示すことはよく知られている<sup>2,6)</sup>。しかし腫瘍の発生部位や発症年齢などは散発例と若干の相異があることは三浦らにより詳細に報告されているが、われわれは三浦らの集計の31家系99例にそれ以後の文献より集録しえた12家系、37例と自験例を加えた44家系、138例について年齢別、性別発生頻度、腫瘍の発生部位や合併症などについて検討してみた。

家族性褐色細胞腫の診断時年齢別頻度では年齢の明確な119例のうち最年少は3年9カ月の男児で<sup>9)</sup>、最年長は66歳の男子症例<sup>16)</sup>であり、平均年齢は30歳、男子は31歳、女子は29歳であった。また性別頻度では男子62例、女子57例で男女差は認められず、従来の報告と変りはなかった (Table 4)。本邦報告の7家系、15例では最年少は15歳男子例で<sup>9)</sup>、最年長は53歳女子症例<sup>7)</sup>であり、男子5例に対して女子10例と女子症例が多くみられた。

褐色細胞腫の発生部位についてみると一般に散発例では右副腎が40～49%、左副腎が30～33%、両側副腎が9～12.5%、副腎外は10～12.5%とされているが<sup>17)</sup>、

Table 4. Age and sex distributions at the diagnosis in 119 cases of familial pheochromocytoma.

Age	Number of cases		Total
	Male	Female	
0~10	4	5	9
11~20	13	18	31
21~30	14	10	24
31~40	16	7	23
41~50	5	11	16
51~60	8	5	13
61~	2	1	3
Total	62	57	119

家族性褐色細胞腫症例のうち腫瘍発生部位の確認されている118例についてみると、右副腎が25例、21.1%、左副腎が20例、16.9%、両側副腎が67例、56.7%、異所性のものは6例、5.1%であった。すなわち家族性褐色細胞腫は散発例に比較して従来の報告<sup>2,14)</sup>のごとく副腎原発のものが94.6%と圧倒的に多く、また両側性のものが56.7%と半数以上を占めているという結果であった (Table 5)。なお本邦報告例では全例が副腎原発の腫瘍で、15例のうち、11例、73.3%が両側性のものであった。

褐色細胞腫の悪性度に関して、散発例では463例中27例、5.8%が悪性であるのに対して、家族例では83例中わずかに2例、2.4%と悪性例が少ないとされている。

褐色細胞腫と他疾患との合併に関しては、神経線維腫症との合併<sup>18)</sup>やvon Hippel-Lindau氏病との合併<sup>19)</sup>は古くから知られており、また内分泌器官の腫瘍の合併としては甲状腺癌の合併は最も重要なものとして注目されている。とくに家族性褐色細胞腫の合併症

として最も頻度の高いのは甲状腺癌で Steiner ら<sup>14)</sup>の集計では85例中20例、23.5%、その後の三浦らの集計では91例中19例、21%で今回われわれの集計では138例中35例、27.5%と高頻度にみられた。また褐色細胞腫と甲状腺癌の合併する場合には両側副腎に腫瘍の発生をみることも多く、Steiner ら<sup>14)</sup>の集計では74%にみられ、今回のわれわれの集計では甲状腺癌の合併していた38例のうち27例、71.1%が両側副腎に腫瘍がみられている。

この場合の甲状腺癌は Schimke ら<sup>20)</sup> および Williams<sup>21)</sup>により、甲状腺癌としては比較的まれな amyloid 産生性の髄様癌が発生するのが普通であり、甲状腺癌と褐色細胞腫の関連性が見いだされているが、Schimke ら<sup>20)</sup>は常染色体優性遺伝であるとのべている。

そのほかに内分泌器官の合併症としては副甲状腺肥大または副甲状腺腫が138例中11例、8.0%と比較的高い頻度でみられているがいずれも甲状腺癌の合併がある。これに関して Steiner ら<sup>14)</sup>は褐色細胞腫または甲状腺癌と副甲状腺腫の合併例や Cushing syn-

Table 5. Localization of tumors in 118 reported cases of familial pheochromocytoma.

Localization	No. of cases	%
Adrenal		
Right	20	16.9
Left	20	16.9
Bilateral	66	55.9
Extra-adrenal		
Alone	6	5.1
with Unilateral adrenal	1	0.8
with Bilateral adrenal	5	4.2
Total	118	100.0

Table 6. Complications in 138 reported cases of familial pheochromocytoma.

Complications	No. of Cases	%
Medullary thyroid carcinoma	24(4)	17.4(2.9)
Medullary thyroid carcinoma and Parathyroid tumor	11	8.0
Medullary thyroid carcinoma and Cushing's diseases	1	0.7
Medullary thyroid carcinoma and Neurofibromatosis	2	1.4
von Hippel-Lindau's diseases	4	2.9
Cystic cerebellar astrocytoma	1	0.7
Ependymoma	1	0.7
Without complications or unknown	94	68.1
Total	138	100.0

( ) : suspected cases.

drome と褐色細胞腫の合併例を文献上集録しえた結果これらの合併例を multiple endocrine neoplasia (MEN) として統一し従来の familial multiple endocrine adenomatosis (FMEA) を Type 1 とし、褐色細胞腫、甲状腺髄様癌および副甲状腺腫の合併例を Type 2、甲状腺の papillary adenocarcinoma と副甲状腺腫の合併を Type 3 とすることを提案している。本邦報告例では甲状腺髄様癌の合併例は2家系3例に確認されているのみで<sup>2,4)</sup>、副甲状腺の合併例はみられていない。われわれの症例では甲状腺機能の精査によっても異常所見は認められなかった。

褐色細胞腫と神経皮膚疾患の合併症としては神経線維腫や von Hippel-Lindau 氏病などの合併は古くから知られている事実であるが<sup>18,19)</sup>、家族性褐色細胞腫におけるこれらの合併症の発生頻度は von Hippel-Lindau 氏病が4例、2.9%、神経線維腫症が2例、1.4%、ependymoma と cystic cerebellar astrocytoma がそれぞれ1例、計8例、5.8%であった。これらの外胚葉性組織の疾患が発生原基が同じである chrome 親和性組織の腫瘍に合併することから前述したごとく家族性褐色細胞腫の遺伝性が推論され<sup>9)</sup>、また neurocutaneous syndrome としてひとつにまとめられる可能性も示されている。本邦症例ではこれらの神経皮膚疾患の合併例の報告はないが、伊藤ら<sup>7)</sup>はその報告した症例の家系に2例の von Hippel-Lindau 氏病のあることを報告している。

## む す び

1. 兄弟に発生した褐色細胞腫症例を報告した。
2. 自験例は弟で、片麻痺と高血圧を主訴とし、両側副腎に発生した褐色細胞腫を手術的に摘出に成功した。
3. 家族歴の調査で、兄が他病院で脳腫瘍の疑いで開頭術の後に、左副腎の褐色細胞腫を発見され手術を受けている。

両例とも甲状腺腫瘍やその他の合併症は認められなかった。

4. 家族性褐色細胞腫について自験例を含め44家系、138例の報告例を集計し、若干の文献的考察をおこなった。このうち本邦においては、7家系15例が報告されている。

本論文の要旨は1972年5月20日、第59回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。なお本論文の症例の兄例についての詳細な記録をこころよくご貸与くだされ、発表を許された京都市立病院泌尿器科部長久世益治博士ならびに本症例の尿および腫瘍中の catecholamine の精密な計測をしていただいた大阪府立成人病センター伊藤忠雄博士および同研究室の皆さまに深く感謝します。

恩師石川昌義教授のご校閲に感謝します。

## 文 献

- 1) Hyman, A. and Mencher, W. H.: J. Urol., **49**: 755, 1943.
- 2) 三浦幸雄・ほか：日本臨床, **27**: 1866, 1969.
- 3) 舟生富寿・白岩康夫・三川原和男・工藤茂宣・三国恒靖：ホと臨, **20**: 229, 1972.
- 4) Sato, T., Seino, M., Kitahara, O., Ono, I., Miura, Y., Abe, K., Yoshinaga, K., Sugita, A. and Watanabe, H.: Jap. Heart J., **12**: 405, 1971.
- 5) 安藤正幸・杉本峯晴・岡本定昭・徳永勝正・池上奎一・村上勲：日内会誌, **60**: 361, 1971.
- 6) 西尾一郎・増山善明・山田律爾・吉利和・小磯謙吉：代謝, **9**: 1067, 1972.
- 7) 伊藤忠雄・堀内成人・和田昭・田村宏・伊藤泰二・尾藤昭二：第32回日本癌学会総会記事, **35**, 1960.
- 8) Carman, C. T. and Brasher, R. E.: New Engl. J. Med., **263**: 419, 1960.
- 9) Greenberg, R. E. and Gardner, L. I.: J. Clin. Endocr., **19**: 351, 1959.
- 10) Neel, J. V. and Schull, W. J.: Human Heredity, p. 41. University of Chicago Press, Chicago, 1954.
- 11) Cushman, P. Jr.: Am. J. Med., **32**: 352, 1962.
- 12) Cone, T. E., Allen, M. S. and Pearson, H. A.: Pediatrics, **19**: 44, 1957.
- 13) Vries, J., Frensdorf, E. L. and Doorenbos, H.: Ned. T. Geneesk., **111**: 1509, 1967.
- 14) Steiner A. L., Goodman, A. D. and Powers, S. R.: Medicine, **47**: 371, 1968.
- 15) Keiser, H. R., Bearven, M. A., Doppman, J., Wells, S. Jr. and Buja, L. M.: Ann. Int. Med., **78**: 561, 1973.
- 16) Huang, S. and McLeish, W. A.: Cancer, **21**: 302, 1968.
- 17) 吉植庄平・山田律爾・井上昇：内分泌学, 第2巻, 877, 朝倉書店, 1965.
- 18) Suzuki, S.: Klin. Wschr., **47**: 1623, 1910.
- 19) Harbitz, F.: Arch. Int. Med., **16**: 312, 1915.
- 20) Schimke, R. N. and Hartman, W. H.: Ann. Int. Med., **63**: 1027, 1965.
- 21) Williams, E. D.: J. Clin. Path., **18**: 288, 1965.
- 22) Glushien, A.S., Mansuy, M.M. and Littman, D. S.: Amer. J. Med., **14**: 318, 1953.

(1974年4月24日受付)